

УДК 577.215:612.014.3:616.831:614.876

О. В. Лясківська, І. М. Ільєнко*, Д. А. Бази́ка

*Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України”,
вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна*

ДОВЖИНА ТЕЛОМЕР ТА КЛІТИННЕ СТАРІННЯ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

В статті представлено аналіз літературних даних, що узагальнюють особливості клітинного старіння і механізми розвитку захворювань, пов'язаних зі старінням. Використання відносної довжини теломер як біомаркера при оцінці радіаційних ефектів може бути центральним моментом у новій концепції протирадіаційного захисту людини за умов впливу іонізуючої радіації внаслідок медичного, професійного опромінення, а також важливим механізмом у судинному старінні та патогенезі цереброваскулярної патології.

Ключові слова: іонізуюча радіація, відносна довжина теломер, цереброваскулярна патологія, Чорнобиль.

Старіння є біологічним процесом, що має вплив як на самі клітини, так і на організми та види в цілому. Незважаючи на значний прогрес, досягнутий за останні два десятиліття, наше розуміння біології старіння залишається неповним [1]. Останнім часом важливу роль в біології розвитку старіння та захворювань, пов'язаних зі старінням, надають теломерам.

Теломери — спеціалізовані структури ДНК, розташовані на термінальних кінцях хромосом [2]. Їх основна функція полягає у підтримці стабільності геному. Теломери людини складаються з багатьох копій дволанцюгових послідовностей ДНК (TTAGGG), які закінчуються одноланцюговою послідовністю, так званою “Т-петлею”. Теломерний комплекс відіграє важливу роль, захищаючи хромосому від пошкоджень ДНК, таких як “розриви” ДНК, та активації p53 або p16^{INK4a} шляхів, які зрештою призводять до клітинного старіння і апоптозу [3]. У проліферуючих клітинах теломери поступово скорочуються під час кожного мітотичного поділу та зрештою клітини старіють. Таким

* Ільєнко Ірина Миколаївна, e-mail: ilyenko@ukr.net
© Лясківська О. В., Ільєнко І. М., Бази́ка Д. А., 2012

чином, скорочення довжини теломер було визнано не лише маркером біологічного старіння, але й механізмом з важливими функціональними наслідками.

Довжина теломер надзвичайно мінлива серед індивідуумів одного віку і значною мірою генетично детермінована. Крім того, довжина теломер стає більш гетерогенною серед різних тканин організму людини похилого віку [4]. Останнє дослідження, яке проводилось у 667 кавказьких і афро-американських підлітків, показало, що етнічні та статеві відмінності в довжині теломер з'являються у підлітковому віці [5]. Також було відмічено, що дорослі чоловіки загалом мають коротші теломери, ніж жінки [6]. Жінки демонструють значно нижче вікове виснаження теломер порівняно з чоловіками, можливо, це пов'язано зі стимулюючим впливом естрогенів на теломеразу [7]. Однак, довжина теломер є не лише генетично детермінована, але й може змінюватись під впливом зовнішніх чинників: психологічних або життєвих стресів, вірусних захворювань. Внаслідок високого вмісту залишків гуаніну, теломери чутливі до окислювального стресу. Пролонговані окислювальні пошкодження різко зменшують активність теломери та прискорюють скорочення теломер в гладких м'язових клітинах судин та клітинах ендотелію [8].

На сьогодні добре встановлена роль дисфункції теломер у механізмах розвитку раку. Деякі протиракові препарати та вакцини, спрямовані на гальмування активності теломери, проходять III фазу клінічних випробувань [9]. З іншого боку роль теломер у механізмах розвитку захворювань, пов'язаних зі старінням, у тому числі серцево-судинних, дотепер зрозуміла лише частково, незважаючи на прогрес протягом останнього десятиліття.

Довжина теломер також може бути скорочена у хворих на вікові дегенеративні хвороби, такі як хвороба Альцгеймера, атеросклероз та деменція, пов'язана з цереброваскулярними захворюваннями. Так, групою дослідників з медичного університету Пенсільванії було відмічено, що пацієнти з хворобою Альцгеймера мають більш короткі теломери в лейкоцитах периферичної крові, ніж пацієнти такого ж віку з контрольної групи [10]. Окрім того, деякі літературні дані свідчать, що співвідношення між довжиною теломер і смертністю — напевно є специфічним до неврологічних розладів, оскільки це також було б пов'язано зі збільшеною смертністю від серцево-судинних, інфекційних хвороб та тривалих психологічних стресів [11]. Але розуміння генетичних відмінностей в регулюванні довжини теломер могло б

допомогти розплутати деякі зі складнощів у варіаціях людської довговічності. Врешті-решт, довжина теломер — спадкова особливість, але теломера, що скорочується — є тільки медіатором клітинного й людського старіння.

В останнє десятиліття відбувається домінування цереброваскулярної патології серед загальної структури серцево-судинних захворювань у суспільстві. Саме за рахунок росту дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) спостерігається збільшення розповсюдженості цереброваскулярних захворювань. Слід зазначити, що майже половина всіх випадків ДЕ реєструється у людей працездатного віку. Найбільш ранніми та розповсюдженими проявами захворювання є порушення когнітивних функцій. Так, за даними А. Б. Локшиної і Н. Н. Яхно когнітивні розлади присутні майже в 90% випадків вже на I–II стадії захворювання [12]. Саме виявлення розладів когнітивних функцій, що характеризуються рядом специфічних особливостей, має найбільше діагностичне значення у пацієнтів з передбачуваною ДЕ [13]. Але вирішальне значення в діагностиці захворювання пацієнтів має виявлення біологічних маркерів, які повинні доповнювати клінічні підходи, що дозволить вибрати ціль для лікування та профілактичних заходів.

Скорочення теломер стає новітнім і важливим механізмом у судинному старінні та у патогенезі гіпертонічної хвороби. Також клітинне старіння, що індукується теломерним скорочуванням, сприяє розвитку атеросклерозу [14]. Клінічні дослідження, які вперше були проведені у 2001 році, показали, що довжина теломер лейкоцитів була на 303 послідовності меншою у хворих з тяжкою ішемічною хворобою серця, ніж у пацієнтів такого ж віку з контрольної групи, що еквівалентно 8,6 року старіння. Пізніше, великомасштабні дослідження підтвердили ці висновки [15]. Оскільки теломери скорочуються з віком та з окислювальним стресом, кожен з яких відіграє важливу роль у виникненні деменції, то довжина теломер може бути цінним біомаркером [16]. Серед 62 учасників асоціації “Дослідження Здоров’я Медсестер”, включаючи пацієнтів медичного персоналу, після проведення медичного і неврологічного оглядів та нейропсихологічних тестів, з урахуванням способу життя, було виявлено скорочення довжини теломер у лейкоцитах периферичної крові порівняно з доклінічною деменцією, у тому числі й з м’якими когнітивними порушеннями. Крім того, зменшення довжини теломер була тісно пов’язано зі зменшенням об’єму гіпокампу. Такі попередні дані свідчать, що довжина теломер, можливо, є раннім маркером виникнення деменції, що звісно потребує подаль-

шого вивчення [17]. Ретроспективне дослідження 186 осіб, включаючи 149 пацієнтів старшої вікової групи (55–98 років), показало, що теломери лейкоцитів периферичної крові у пацієнтів з вірогідною чи можливою судинною деменцією були значно коротші, ніж у трьох подібних за віком контрольних групах, а саме: у пацієнтів із задовільною когнітивною функцією, які страждають тільки від цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань, у пацієнтів з деменцією, пов'язаною з хворобою Альцгеймера, та у контрольній групі. Таким чином, довжина теломер може бути потенційним біомаркером для точного розділення судинних від дегенеративних когнітивних розладів, деменції і смерті [18].

Когнітивні функції знижуються, а довжина теломер скорочується з віком. Когнітивний дефіцит також супроводжує процес старіння і, тому можливо, може корелювати з довжиною теломер [19]. Heris et al. (2010) було знайдено зворотну кореляцію між вербальним тестом і довжиною теломер, але не спостерігалось жодних істотних взаємозв'язків з тестами на невербальні функції, вербальну декларативну пам'ять, або скринінгом деменції у пацієнтів, які мали вік 79 років [20]. Контрастом є дослідження Valdes із співавт. (2010), де були досліджені 382 пацієнта жіночої статі з широким діапазоном віку (середній вік 50 років, діапазон від 19 до 78 років) та знайдено кореляцію між довжиною теломер і когнітивною функцією на чотирьох з шести когнітивних тестів (the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)), окрім розпізнавання образів і просторовими завданнями пам'яті [16]. Ці дослідження доводять, що довжина теломер корелює з різним ступенем когнітивних функцій, та, можливо, може бути біомаркером когнітивного старіння у пацієнтів перед настанням деменції.

На сьогодні існують і інші дані, які не підтримують гіпотезу щодо взаємозв'язку між довжиною теломер та рівнем когнітивних функцій чи вікових когнітивних змін. Так, при обстеженні 449 стаціонарних хворих з когорти пацієнтів старечого віку та довгожителів (середній вік 85 років та вище) не було виявлено суттєвої різниці у довжині теломер між когнітивно нормальними пацієнтами (205), психічними пацієнтами (195; 82 — змішана деменція, 77 — з хворобою Альцгеймера та 21 — з судинною деменцією) і пацієнтами (49) з середніми когнітивними розладами. Аналогічним чином, не виявлено суттєвої різниці між довжиною теломерних послідовностей у пацієнтів з різною етіологією чи стадією деменції. Довжина теломер і зміни у когнітивному статусі (від нормального до середніх когнітивних розладів або деменції) не були пов'язані і через два роки після обстеження [21]. Таким чином, внесок

скорочення теломер до настання певних вікових захворювань, таких як деменція, і його роль як маркера когнітивних порушень, залишаються неясними. Схоже дослідження було проведено в Женевському університеті. Довжина теломер лімфоцитів периферичної крові була досліджена методом проточної цитометрії у 439 пацієнтів (середній вік 85,1 року). Автори вважають недоцільним використання показника довжини теломер для розпізнавання відмінностей між видами деменції чи середнього ступеня когнітивних розладів, ні окремо, ні в поєднанні з ApoE поліморфізмом [22, 23]. Аналізуючи описані дослідження можна зробити висновок, що у похилому віці довжина теломер лімфоцитів периферичної крові людини не обов'язково асоціюється з параметрами когнітивної здатності, або когнітивним старінням у зв'язку з нестійкістю. У віці понад 85 років вони не є інформативним біомаркером старіння.

Довжина теломер вважається біомаркером старіння, стресу або раку. В наш час серед науковців та радіобіологів зростає інтерес щодо ролі спонтанної та радіоіндукованої втрати теломер у геномній нестабільності та раку. Спонтанна втрата довжини теломер, або теломерна втрата, може ініціювати нестабільність генома та генерувати багато типів хромосомних змін, що призводять до розвитку раку. Розуміння цих процесів може призвести до появи нових підходів до обмеження або запобігання нестабільності генома і тим самим зменшення її ролі в розвитку раку та старінні організму. Старіння може бути визначене як поступове зниження функцій в системах організму, що призводить до сповільненої відповіді на стрес та збільшення ризику хвороб, асоційованих зі старінням.

Зовсім недавно було проведено ряд досліджень на моделях теломеразо-дефіцитних мишей і на людських клітинних лініях для виявлення зв'язку між скороченням теломер та радіочутливістю. Такі дослідження показали, що скорочення теломер асоціюється з чутливістю до дії іонізуючого випромінювання. Щоб краще зрозуміти зв'язок між скороченням теломер і радіаційною чутливістю, були оцінені компоненти клітинної відповіді шляхом пошкодження ДНК в нормальних людських фібробластах з короткими і довгими теломерами. Отримані результати свідчать про модель, в якій короткі теломери спричиняють зміни структури хроматину, які обмежують доступ активованих АТМ, зв'язаних з хроматином, тим самим забезпечуючи потенційне пояснення підвищеної чутливості до іонізуючого випромінювання, яке спостерігається при скороченні теломер [24, 25].

Контакт людини з променевим чинником може відбуватися за різними сценаріями: від хронічного опромінення в наднизьких дозах у професіоналів та мешканців регіонів із природним підвищеним фоном до гострого опромінення в летальних дозах при аваріях на ядерному виробництві. Клінічні наслідки позапланового опромінення зазвичай варіюють у дуже широкому діапазоні, а оцінки дозових навантажень, що ґрунтуються на фізичних вимірюваннях і моделюванні, часто страждають неточністю. Застосування біомаркерів при оцінці радіаційних ефектів є центральним моментом у новій концепції протирадіаційного захисту, особливо цей напрямок медицини є пріоритетним і актуальним в Україні, оскільки вплив іонізуючого випромінювання в малих дозах охоплює великий контингент населення нашої країни [26].

Двадцять п'ять років минуло після катастрофи на Чорнобильській атомній станції, а питання щодо дії іонізуючого випромінювання на нервову систему серед учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) все ще залишається гарячою точкою для широкої дискусії. Проте, ще десятиліття тому, в експериментальних і клінічних дослідженнях, було доведено, що вплив іонізуючого випромінювання, навіть у низьких дозах, є найнебезпечнішим екологічним ризиком для людини і може мати множинні наслідки [27].

В останні роки зміни з боку ЦНС (функціональні та метаболічні) розглядають як найбільш яскраві прояви пошкоджуючого впливу малих доз іонізуючої радіації. Але досі не існує одностайної думки серед науковців стосовно доз опромінення, при яких можливі морфологічні зміни ЦНС. Більшість авторів вважають, що радіаційні ураження нервової системи є нестохастичними ефектами опромінення, тяжкість яких пропорційна дозі загального опромінення та індивідуальним адаптивним можливостям організму, його загальній реактивності [28]. Цереброваскулярна патологія, на сьогодні, відноситься до провідних порушень стану здоров'я в УЛНА на ЧАЕС. У діапазоні доз вище 1 Гр частота дисциркуляторної енцефалопатії зростає з дозою опромінення і діагностується практично у всіх постраждалих [29, 30]. Знайдені нейрофізіологічні [31] і нейровізуалізаційні [32] радіаційні маркери і пострадіаційний нейрокогнітивний дефіцит. Можливим порогом нейропсихіатричних ефектів у дорослих є доза 0,3 Зв [33]. Також опубліковані дані клінічних досліджень, які показують ознаки передчасного старіння церебральних артерій та прогресування загального та церебрального атеросклерозу в опромінених у більш молодому віці [34].

За останні роки, найбільш пріоритетною стає гіпотеза передчасного старіння в УЛНА на ЧАЕС, запропонована декількома авторами, які свідчать, що випромінювання є ключовим чинником, що впливає на швидкість біологічного старіння людини. Прискорене старіння описано, зокрема, за показниками системи кровообігу [35]. Російські дослідники порівнювали вегетативні і соматичні рівні в різних групах людей, включаючи УЛНА та групу людей здорового контролю відповідного віку. В цьому дослідженні було знайдено, що біологічний вік ліквідаторів становив 60–65 років, поки їх реальний вік був не вище за 50 років. Окрім того, у УЛНА були знайдені дисбаланс і порушення в антиоксидантній системі, що характеризує старіння організму, пов'язане з низькою дозою опромінення [36]. Отримані дані підтримують гіпотезу про прискорене старіння мозку в УЛНА внаслідок низької дози опромінення та розвитку патології мозку під дією радіації. Наявність радіаційного старіння у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС відноситься до найбільш контроверсійних аспектів біологічних ефектів дії опромінення. Визначення його інтенсивності важливе, насамперед, для прогнозування і оцінки ризику виникнення віддалених наслідків опромінення у постраждалих від Чорнобильської катастрофи.

Загальновизнаним є припущення про скорочення теломер, як ознаку клітинного старіння. Припускають, що скорочення теломер призводить до формування дицентричних хромосом та запуску пристосувальних реакцій на ушкодження ДНК і як наслідок, клітина переходить до стану спокою (арешту клітинного циклу). Однак прямих доказів цього висновку в умовах радіаційного впливу на організм людини досі не існує. З іншого боку, скорочення теломер стає новітнім і важливим механізмом у розвитку захворювань, пов'язаних зі старінням, а саме: серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань.

У лабораторії імунцитології відділу клінічної імунології ДУ “ННЦРМ НАМН України” виконується ряд наукових-дослідних робіт, головним напрямком яких є встановлення особливостей реплікаційного старіння лімфоцитів периферичної крові у осіб, які зазнали радіаційного впливу. В результаті проведених досліджень було встановлено зв'язок порушень апоптозу, довжини теломер, параметрів клітинного імунітету та радіогенних соматичних мутацій у людини при дії іонізуючого випромінювання, а також залежність показників відносної довжини теломер мононуклеарів від дози опромінення та віку. Виявлено, що скорочення теломерних послідовностей корелює зі зростанням апоптозу. Крім того, був встановлений зв'язок між показником RTL (relative telomere

length) і деякими видами хромосомних аберацій та змінами параметрів клітинного імунітету у пізньому періоді після опромінення [37].

За результатами останньої дослідної роботи встановлено зниження порівняно з контролем показника RTL в основній групі дослідження (УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. із цереброваскулярною патологією і когнітивними розладами різного ступеня тяжкості, опромінених в інтервалі доз від 13,2 до 2800 мЗв) та у групі порівняння (неопромінені хворі з цереброваскулярною патологією та когнітивними розладами). Встановлений негативний кореляційний зв'язок між показником RTL та рівнем експресії гена TERF2. Такий зв'язок є цілком виправданим, оскільки одноіменний TERF2 є інгібітором теломери, яка сприяє подовженню теломер.

Таким чином, при дослідженні відносної довжини теломерних послідовностей у лімфоцитах периферичної крові осіб з різним ступенем когнітивних розладів встановлені такі закономірності, як скорочення відносної довжини теломер у групах УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр., осіб з легким когнітивним дефіцитом і деменцією, та негативна кореляційна залежність довжини теломер від віку осіб з легким когнітивним дефіцитом у віддаленому періоді після опромінення [38].

У зв'язку зі значною розповсюдженістю цереброваскулярної патології в УЛНА на ЧАЕС та її несприятливим перебігом, актуальним є вивчення клініко-нейрофізіологічних особливостей цієї патології у віддалений період після опромінення з визначенням ролі іонізуючого випромінювання та нерадіаційних чинників ризику у її генезі. Виявлення клітинних ефектів, які можуть бути наслідком прискореного старіння через вплив радіації, що пов'язано зі старінням клітин і скороченням теломер дає змогу на принципово новому рівні розглянути пропозиції щодо радіаційного захисту при дії на людину іонізуючої радіації внаслідок медичного, професійного опромінення, проживання в зонах спостереження об'єктів ядерної енергетики та при механізмах розвитку захворювань, пов'язаних зі старінням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zhu H. Healthy aging and disease: role for telomere biology? / H. Zhu, M. Belcher, P. Harst // Clin. Sci. — 2011. — Vol. 120. — P. 427–40.
2. Blackburn E. H. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena / E. H. Blackburn, J. G. Gall // J. Mol. Biol. — 1978. — Vol. 120. — P. 33–53.
3. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence / F. d'Adda di Fagagna, P. M. Reaper, L. Clay-Farrace [et al.] // Nature. — 2003. Vol. 426. — P. 194–198.

4. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study / S. C. Hunt, W. Chen, J. P. Gardner [et al.] // *Aging Cell*. — 2008. — Vol. 7. — P. 451–458.
5. Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity [Electronic resource] / H. Zhu, X. Wang, B. Gutin [et al.] // *J. Pediatr*. — 2010. — Vol. 158. — P. 215–220. — Mode of access : www.jpeds.com.
6. Benetos A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity / A. Benetos, K. Okuda, M. Lajemi [et al.] // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 381–385.
7. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease / S. Bekaert, T. De Meyer, E. R. Rietzschel [et al.] // *Aging Cell*. — 2008. — Vol. 6. — P. 639–647.
8. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress // C. Matthews, I. Gorenne, S. Scott, [et al.] // *Circ. Res*. — 2006. — Vol. 99. — P. 156–164.
9. Artandi, S. E. Telomeres and telomerase in cancer / S. E. Artandi, R. A. DePinho // *Carcinogenesis*. — 2010. — Vol. 31. — P. 9–18.
10. Comparisons of telomere lengths in peripheral blood and cerebellum in Alzheimer's disease / J. N. Lukens, V. Van Deerlin, C. M. Clark [et al.] // *Alzheimer Dement*. — 2009. — Vol. 5. — P. 463–469.
11. Jiang, H. Telomere shorting and ageing / H. Jiang, Z. Ju, K. L. Rudolph // *Z. Gerontol. Geriatr*. — 2007. — Vol. 50. — P. 312–324.
12. Захаров, В. В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В. В. Захаров, И. Ю. Савушкина // *Рус. мед. журн*. — 2011. — Т. 19, № 2. — С. 56–59.
13. Цереброваскулярные заболевания: сущность и принципы вторичной профилактики / С. П. Московко [и др.] // *Рациональная фармакотерапия. науч.-практ. журн. для врачей*. — 2009. — № 2. — С. 36–40.
14. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk / P. Willeit, J. Willeit, A. Brandstätter [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. — 2010. — Vol. 30. — P. 1649–1656.
15. Leukocyte telomere length and coronary artery calcification / A. G. Mainous, V. Codd, V. A. Diaz [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 210. — P. 262–267.
16. Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women / A. M. Valdem, I. J. Deary, J. Gardner [et al.] // *Neurobiol Aging*. — 2010. — Vol. 31. — P. 986–992.
17. Shorter Telomeres May Mark Early Risk of Dementia: Preliminary Analysis of 62 Participants from the Nurses' Health Study / F. Grodstein, M. van Oijen, M. C. Irizarry [et al.] // *PLoS ONE* 3(2): e1590. doi:10.1371/journal.pone.0001590.
18. Serra V. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidant capacity and a possible risk factor? / V. Serra, M. Lorens, G. Saretzki // *Geriatr*. — 2001. — Vol. 80. — P. 1739–1747.
19. Salhouse T. A. Decomposing age correlations on neuropsychological and cognitive variables / T. A. Salhouse // *J. Int. Neuropsychol. Soc*. — 2009. — Vol. 15(5). — P. 650–661.
20. Cognitive performance and leukocyte telomere length in two narrow age-range cohorts: a population study / K. A. Mather, A. F. Jorm, K. J. Anstey [et al.] // *BMC Geriatr*. — 2010. — Vol. 16. — P. 10–62.

21. Telomere length is not predictive of dementia or MCL conversion in the oldest old / D. Zekry, F. R. Herrmann, I. Irminger-Finger [et al.] // *Neurobiol Aging*. — 2010. Vol. 31 (4). — P. 719–720.
22. Zekry, D. Telomere length and ApoE polymorphism in mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia / D. Zekry, F. R. Herrmann, I. Irminger-Finger [et al.] // *J. Neurol Sci.* — 2010. — Vol. 299, no 1–2. — P. 108–111.
23. Telomere length and cognitive function in community-dwelling elders: Findings from the Health ABC Study / K. Yaffe, K. Lindquist, M. Kluse [et al.] // *Geriatr.* — 2011. — Vol. 32. — P. 2055–2060.
24. Telomere shorting alters the kinetics of the DNA damage response after ionizing radiation in human cells / R. Drissil, J. Wu, Y. Hu [et al.] // *Cancer Prev. Res.* — 2011. — Vol. 4 (12). — P. 1973–1981.
25. Association of telomerase activity with radio- and chemosensitivity of neuroblastomas / S. Wesbuer, C. Lanvers-Kaminsky, I. Duran-Seuberth [et al.] // *Radiat. Oncol.* — 2010. — Vol. 19. — P. 5–66.
26. Вінніков, В. А. Біомаркери радіаційного опромінення: короткий огляд 1. “Самотійні” маркери і мультипараметричний підхід / В. А. Вінніков // *Укр. радіол. журн.* — № 4. — 2011. — С. 442–452.
27. Киммельдорф Д. Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы / Д. Киммельдорф, Э. Хант. — М. : Атомиздат, 1969. — 336 с.
28. Коцан І. Я. Вплив іонізуючої радіації на нервову систему / І. Я. Коцан, О. А. Журавльов // *Вісн. Київського ун-ту. Серія Фізіологія людини і тварини.* — 2007. — № 5. — С. 5–14.
29. Логановский, К. Н. Неврологические и психопатологические синдромы в отдаленном периоде воздействия ионизирующих излучений / К. Н. Логановский // *Журн. невропатол. и психиатр.* — 2000. — № 4. — С. 15–21.
30. Метаболічні процеси / Л. М. Овсяннікова, П. П. Чайло, О. М. Коваленко [та ін.] // *Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи)* / під ред. О. М. Коваленка. — К. : І. Федоров, 1998. — С. 110–120.
31. Бебешко В. Г. Биологические маркеры ионизирующих излучений / В. Г. Бебешко, Д. А. Базики, К. Н. Логановский // *Укр. мед. часопис.* — 2004. — Т. 1 (39). — С. 85–104.
32. Логановський К. М. Структурні церебральні основи порушень функціонального стану головного мозку в УЛНА на ЧАЕС / К. М. Логановський, М. О. Бомко // *Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції* / під ред. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. — К. : ДІА, 2007. — С. 262–271.
33. Логановский К. Н. Лечение депрессии и тревоги: достижение терапевтического консенсуса на основе доказательных клинических руководств / К. М. Логановский // *Укр. мед. часопис.* — 2004. — № 1 (39). — С. 6–12.
34. Пшеничников Б. В. Агрессивность реакции организма на облучение / Б. В. Пшеничников, Н. В. Иванова, Н. М. Чмиленко // *Доклад XI Международной научно-практической конференции “Экология человека в постчернобыльский период”.* — Минск : [б. и.], 2003.
35. Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему (експериментальні та клінічні спостереження) / за ред. Ю. П. Зозулі — К. : Чорнобильінтерінформ, 1998. — 481 с.
36. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий / Н. В. Алишев, А. С. Свистов, Н. Н. Рыжман [и др.] // *Успехи геронтологии.* — 2006. — Вып. 18. — P. 110–124.
37. Базики Д. А. Значення апоптозу та довжини теломер мононуклеарів периферичної крові у формуванні клітинних ефектів іонізуючої радіації / Д. А. Базики,

- Н. В. Беляєва, І. М. Ільєнко [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. пр. — К. : ДІА, 2010. — Вип. 15. — С. 216–227.
38. Бази́ка Д. А. Молекулярно-генетичні механізми порушення процесів апоптозу та клітинного старіння у хворих на цереброваскулярну патологію у віддаленому періоді після опромінення / Д. А. Бази́ка, І. М. Ільєнко, К. М. Логановський [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. пр. — К. : ДІА, 2010. — Вип. 16. — С. 107–119.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2012.

Е. В. Лясковская, И. Н. Ильенко, Д. А. Базыка
Государственное учреждение “Национальный научный центр радиационной
медицины Национальной академии медицинских наук Украины”,
ул. Мельникова, 53, г. Киев, 04050, Украина

ДЛИНА ТЕЛОМЕР И КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

В статье представлен анализ литературных данных, обобщающий особенности клеточного старения и механизмы развития заболеваний, связанных со старением. Использование относительной длины теломер, как биомаркера, при оценке радиационных эффектов может быть центральным моментом в новой концепции противорадиационной защиты человека при воздействии ионизирующей радиации вследствие медицинского, профессионального облучения, а также важным механизмом в сосудистом старении и в патогенезе цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, относительная длина теломер, цереброваскулярная патология, Чернобыль.

O. Lyaskyvskya, I. Ilyenko, D. Bazyka
State Institution “National Research Center for Radiation Medicine
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

THE LENGTH OF TELOMERES AND CELLULAR AGING IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

The article presents a review on cellular aging and role of telomeres in mechanisms of diseases associated with aging. Using the relative telomere length as a biomarker in assessing radiation effects may be central to the concept of radiation protection for human exposure to ionizing radiation due to medical, professional exposure, as well as an important mechanism in vascular aging and the pathogenesis of cerebrovascular disease.

Key words: ionizing radiation, relative length of telomeres, cerebrovascular pathology, Chornobyl.